

Journal für Pneumologie

Asthma – COPD – Imaging – Funktionsdiagnostik –
Thoraxchirurgie – Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) –
Schlafapnoe – Thoraxtumor – Infektiologie – Rehabilitation

Eisentherapie bei Patienten mit COPD: Wann? Wer? Wie? //

Iron therapy in COPD – When? Who? How?

Grasmuk-Siegl E

Journal für Pneumologie 2019; 7 (2), 16-18

Homepage:

www.kup.at/pneumologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Journal für Pneumologie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Pneumologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Pneumologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Pneumologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Eisentherapie bei Patienten mit COPD: Wann? Wer? Wie?

E. Grasmuk-Siegl

Kurzfassung: Ein Eisenmangel mit oder auch ohne einhergehender Anämie kann bei Patienten mit COPD die Lebensqualität und den Verlauf der pneumologischen Erkrankung maßgeblich negativ beeinflussen. Die COPD als chronisch-inflammatorische Erkrankung geht – vor allem im Rahmen einer Exazerbation – mit erhöhten Hepcidin-Spiegeln einher. Hepcidin, ein proinflammatorisches Hormon, beeinflusst grundlegend den Eisenstoffwechsel, sodass es nicht nur bei der Erythropoese, sondern auch in den Mitochondrien zu Mangelerscheinungen kommen kann. Eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit ist die Folge.

Zur Diagnose eines Eisenmangels behilft uns vor allem der Indikator des Speichereisens, das Ferritin. Dieser Parameter ist jedoch bei chronisch-inflammatorischen Erkrankungen im Rahmen einer Akut-Phase-Reaktion erhöht. Die etablierten Grenzwerte sind somit bei Patienten mit COPD nicht anwendbar. Durch zahlreiche Evidenzen wird ein Diagnoseschema gestützt, das dieser Problematik Rechnung trägt: Ferritin < 100 µg/L oder Ferritin 101–300 µg/L + Transferrinsättigung < 20 %.

Hepcidin-bedingt kommt es zu einer herabgesetzten intestinalen Aufnahme von Eisen, dennoch sollte vor der Entscheidung zur parenteralen Substitution ein oraler Therapieversuch gestartet werden. Hinsichtlich parenteraler Substitution liefert Eisencarboxymaltose derzeit die viel versprechendsten Sicherheitsdaten, vor allem durch kaum auftretende anaphylaktische Reaktionen. Eine Eisensubstitution soll

ausschließlich in einer stabilen Phase der Erkrankung durchgeführt werden. Bei einer chronischen bakteriellen Besiedlung der Atemwege sollte von einer Therapie abgesehen werden. Da sich ein Eisenmangel ebenso im Muskelgewebe durch Herabsetzen der oxidativen Kapazität manifestieren kann, dürfte eine Eisensubstitution im Zuge eines physiotherapeutischen Trainings oder einer Rehabilitation noch effektiver sein.

Schlüsselwörter: COPD & Eisenmangel, chronische Inflammation, Hepcidin, Eisensubstitution

Abstract: Iron therapy in COPD – When? Who? How? Iron deficiency is a widely occurring comorbidity which gains in importance in the therapeutic management of internal diseases like congestive heart failure and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Iron deficiency without anaemia may be caused by Hepcidin – a proinflammatory hormone that causes iron retention in macrophages and impairs intestinal iron uptake. COPD is a chronic inflammatory disease and is therefore accompanied with elevated hepcidin-levels, especially during exacerbations. Ferritin is one of the essential parameters for evaluating patients' iron status, but ferritin-levels are affected by acute or chronic inflammation.

Hence the diagnosis of iron deficiency is crucially complicated by the coexistence of

inflammatory conditions. The diagnosis of iron deficiency in congestive heart failure struggles with the same problem. Several studies used adapted cut-off-levels for ferritin: Serum-ferritin < 100 µg/L, or < 300 µg/L if transferrin-saturation < 20 %. This adapted threshold is a more "pragmatic" cut-off in reflection to the delicate influence of inflammation on this parameter and should be used for patients with COPD similar to patients with congestive heart failure.

A therapeutic attempt with oral iron supplementation should be made, even when the intestinal uptake is reduced due to hepcidin. The effectiveness could be evaluated after 2–4 weeks and if an adequate increase of ferritin or transferrin-saturation cannot be observed, parenteral iron substitution should be taken in consideration. Recent safety data describe ferric carboxymaltose as relatively safe formulation compared to iron-sucrose or iron-maltose. The impaired exercise capacity in patients with non-anaemic iron deficiency is caused by a lack of iron-dependent enzymes in the mitochondria. In reflection to that iron therapy seems to be more effective in combination with physiotherapeutic training or pulmonary rehabilitation. Iron therapy should only be made during a stable phase of COPD. If medical history is significant for a chronic invasion of the lung iron therapy should be avoided. **J Pneumolog 2019; 7 (2): 16–8.**

Keywords: COPD & iron deficiency, chronic inflammation, hepcidin, iron supplementation

■ Eisenmangel ≠ Anämie

Eisen als essentielles Spurenelement dient nicht nur als Bestandteil des Hämoglobins zum Sauerstofftransport im Blut, sondern spielt eine ebenso wichtige Rolle in anderen Organsystemen. Ein Eisenmangel muss sich daher nicht zwangsläufig durch eine Anämie als Erstbefund manifestieren. Auch wenn genug Eisen zur Erythropoese zur Verfügung steht, kann das Spurenelement z. B. im Myoglobin oder als wesentlicher Bestandteil der Atmungskette im Mitochondrium fehlen.

Der Eisenstoffwechsel wird maßgeblich durch das Hormon Hepcidin reguliert. Ein erhöhter Hepcidin-Spiegel im Serum bewirkt zum einen ein Sequestrieren von Eisen in Makrophagen und zum anderen eine reduzierte Aufnahme von Eisen aus dem Verdauungstrakt [1]. Allen voran fördert das Zytokin IL-6 die Produktion von Hepcidin. Die COPD ist eine chronische inflammatorische Erkrankung, die mit einer Erhöhung des proin-

flammatorischen Zytokins IL-6 vergesellschaftet ist [2]. Daraus lässt sich schließen, dass ein Eisenmangel bei COPD-Patienten ohne damit einhergehender Anämie am ehesten durch eine Hepcidin-bedingte Eisenumverteilung verursacht ist.

■ Exkurs: Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz ist ähnlich wie die COPD mit einer Sauerstoffunterversorgung der Peripherie vergesellschaftet. Eine solche Gewebshypoxie verursacht eine chronische und systemisch wirksame Entzündungsreaktion, wie sie auch bei Autoimmun- oder Tumorerkrankungen vorkommt [3–5].

Auch die Herzinsuffizienz geht bei fast der Hälfte der Patienten mit einem wie oben beschriebenen Hepcidin-bedingten Eisenmangel einher, ohne dass dieser zwangsläufig eine Anämie zur Folge haben muss [6, 7].

In diesem Kollektiv – also bei Herzinsuffizienzpatienten mit einem Eisenmangel mit oder auch ohne Anämie – wurde bereits die Hypothese getestet, ob ein Beheben des Eisendefizits einen therapeutischen Effekt hat. Die herausragenden Ergebnisse dieser Arbeiten hatten zur Folge, dass die Therapie des Eisenmangels in den ESC-Guidelines der chronischen Herz-

Eingelangt am: 11.06.2019, angenommen nach Review am: 25.06.2019
Aus der Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie, KH Nord-Klinik Floridsdorf, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Erwin Grasmuk-Siegl, Abteilung f. Innere Medizin und Pneumologie, KH Nord-Klinik Floridsdorf, A-1210 Wien, Brünner Straße 68, E-mail: erwin.grasmuk-siegl@wienkav.at

insuffizienz ihren Platz gefunden hat [8]. Durch parenterale Eisensubstitution können bei Herzinsuffizienzpatienten, die unter einem Eisenmangel leiden, die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest, der NYHA-Score und die gesundheitsbezogene Lebensqualität signifikant verbessert und gleichzeitig die Hospitalisierungsrate ebenso signifikant gesenkt werden [9, 10].

Aufgrund der ähnlichen Pathophysiologie des Eisenmangels bei der chronischen Herzinsuffizienz und der COPD [3, 4] drängt sich der Schluss auf, dass auch bei den pneumologischen Patienten ein ähnlicher Effekt erzielt werden kann.

■ Eisenstoffwechsel und körperliche Leistungsfähigkeit

Doch welche klinische Relevanz hat der bei geschätzt 20–50 % der COPD-Patienten auftretende, nicht-anämische Eisenmangel [4, 11, 12]?

Die körperliche Leistungsfähigkeit und der therapeutische Effekt einer Rehabilitation sind bei COPD-Patienten mit nicht-anämischem Eisenmangel deutlich herabgesetzt [11]. Diese reduzierte Belastbarkeit und Trainierbarkeit hat zur Folge, dass sich jene Personen – gemessen an der Schrittzahl pro Tag – weniger bewegen und in weiterer Folge mehr Zeit im Sitzen verbringen als COPD-Patienten ohne Eisenmangel [13]. Wir wissen, dass körperliche Aktivität die Exazerbationsrate und die Sterblichkeit im Zusammenhang mit der COPD reduziert [14].

Eine Anämie bedingt eine beeinträchtigte Sauerstoffversorgung des peripheren Gewebes, was eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit zur Folge hat. Bei einem Eisenmangel ohne einhergehender Anämie ist die Pathophysiologie komplexer: Bei der COPD sowie der chronischen Herzinsuffizienz ist die oxidative Kapazität verringert [15]. Dies bedeutet, dass u. a. im Muskelgewebe frühzeitig mittels des anaeroben Stoffwechsels Energie bereitgestellt werden muss. Dies wiederum hat zur Folge, dass frühzeitig eine Ermüdung eintritt. Die oxidative Kapazität hängt maßgeblich von der Funktion der mitochondrialen Atmungskette ab. Die NADH-Dehydrogenase, Succinat-Dehydrogenase und die Cytochrom-C-Oxidoreduktase gehören in diesem Zusammenhang zu den wichtigsten Enzymen. Alle drei enthalten Eisen (Eisen-Schwefel-Cluster) als zentralen Bestandteil [16, 17].

■ Diagnose des Eisenmangels bei COPD-Patienten

Zur Diagnose des Eisenmangels können die vier Parameter des Eisenstoffwechsels herangezogen werden: allen voran Ferritin und die Transferrinsättigung (Ratio aus dem Eisen- und Transferrinspiegel im Serum). Ferritin wird durch akute, aber auch chronische inflammatorische Prozesse in seiner Aussagekraft verfälscht, da Ferritin als Akut-Phasen-Protein ansteigt. Somit sind die routinemäßig verwendeten Referenzwerte für die COPD als chronisch inflammatorische Erkrankung nicht anwendbar [18].

Additiv zu den bereits erwähnten Parametern kann der lösliche Transferrin-Rezeptor (sTfR) im Serum bestimmt wer-

den. Er gilt als robuster gegen inflammatorische Einflüsse [19] und kann entweder als alleinstehender Parameter oder in der Ratio mit Ferritin (sTfR-Ferritin-Index) eingesetzt werden. Bei vorhandenem Eisenmangel sind höhere Werte des sTfR messbar [20]. Großer Nachteil dieses Werts, welcher auch die Vergleichbarkeit der wissenschaftlichen Arbeiten erschwert, ist, dass international derzeit verschiedene Testkits verwendet werden und dadurch unterschiedliche Referenzbereiche existieren [21]. Womöglich ist dies einer der Gründe, weshalb der lösliche Transferrin-Rezeptor in der klinischen Routine wenig Verwendung findet.

In verschiedenen – unter anderem auch interventionellen – Studien zum nicht-anämischen Eisenmangel bei chronischer Herzinsuffizienz und auch pneumologischen Patienten wurde folgendes Schema zur Diagnose des Eisenmangels herangezogen: Ferritin < 100 µg/L oder Ferritin < 300 µg/L, wenn Transferrinsättigung < 20 %.

Onkoko verwendete 2008 im Rahmen einer interventionellen Studie [23] bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz diese Schema erstmals und berief sich dabei auf zwei ältere Arbeiten: zum einem jene von Nanas [24], welche zeigt, dass Herzinsuffizienz-Patienten mit einer Eisenmangelanämie im Mittel einen Serum-Ferritinspiegel von 75,3 µg/L (± 59,1) aufweisen; zum anderen die Arbeit von Zhu [25], welche zeigt, dass nicht-anämische gesunde Frauen (Hb > 12 g/dl) mit einem Eisenmangel (Ferritin < 16 µg/L) im Mittel eine Transferrinsättigung von 19,0 % ± 12,9 (Interventionsgruppe) und 21,7 % ± 16,4 (Placebogruppe) haben.

Diese Daten dienen offenbar als Grundlage für das obige Diagnoseschema, welches seither durch zahlreiche wissenschaftliche Daten in pneumologischen und kardiologischen Patientenkollektiven gestärkt wurde.

■ Therapie des nicht-anämischen Eisenmangels

Der erhöhte Hcpicidinspiegel als treibender Faktor des nicht-anämischen Eisenmangels bei chronischer Inflammation verringert die intestinale Aufnahme von Eisen [1]. Die Resorptionsrate von oral zugeführten Eisenpräparaten beträgt beim Gesunden 20 % (Bei vorheriger Nahrungsaufnahme verringert sich der Anteil zusätzlich). Das Vorhandensein einer (chronischen) inflammatorischen Reaktion verringert den Anteil nochmals auf ein Fünftel. In diesem Fall werden somit nur 4 % des enteral zugeführten Eisens tatsächlich im Darm resorbiert [26].

Parenterale Eisensubstitution in Form von Eisen(III)sulfat ist mit dem bekannten Risiko von anaphylaktischen Reaktionen vergesellschaftet und wird daher meist nur mit Vorsicht im Spitalsbetrieb verwendet.

Die bereits oben erwähnten interventionellen Studien zum nicht-anämischen Eisenmangel bei chronischer Herzinsuffizienz verwendeten Eisen-Carboxymaltose, eine neuere Formulierung von parenteralem Eisen. Eine rezente Meta-Analyse verglich verschiedene enterale und parenterale Eisenformulierungen: In den inkludierten Studien wurde von keiner anaphylaktischen Reaktion nach Gabe von Eisen-Carboxymaltose

berichtet. Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen waren eine juckende Injektionsstelle, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl. Alle diese Symptome sistierten kurz nach Ende der intravenösen Gabe [27].

Folglich der jeweiligen Fachinformationen ist eine parenterale Eisensubstitution erst dann zugelassen, wenn ein Therapieversuch mit oralem Eisen frustriert verlaufen ist. Nicht zuletzt deshalb sollte zunächst mittels oraler Formulierung ein Therapieversuch unternommen werden. Eine Erfolgskontrolle kann bei vorhandener Anämie schon nach zwei Wochen mittels Bestimmung des Hämoglobingehalts der Retikulozyten erfolgen.

Steigt dieser nicht entsprechend, dürfte eine Weiterführung der oralen Substitution wenig erfolgversprechend sein [28].

Klare Richtlinien bei fehlender Anämie gibt es derzeit leider nicht. Eine Verlaufskontrolle des Eisenmetabolismus mittels Serumbestimmung von Ferritin, Transferrin, Serum-Eisen und Transferrinsättigung nach 4–6 Wochen dürfte ein ausreichendes Bild über den Therapieerfolg vermitteln.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Take home messages – Eisentherapie bei Patienten mit COPD

Wann?

Bei entsprechend ausgenickten Parametern nach Ausschluss möglicher Kontraindikationen kann eine Therapie begonnen werden.

Bei Vorhandensein einer Anämie müssen andere Ursachen der Anämie ausgeschlossen werden (u. a. okkulte Blutungen, Malignom, chron. Niereninsuffizienz).

Da die Pathophysiologie des funktionellen Eisenmangels bei Patienten mit COPD einen Substratmangel im Muskelgewebe miteinschließt, sollte versucht werden, die Substitution im Rahmen eines Aufbautrainings durchzuführen.

Die Substitutionstherapie sollte in einer stabilen Phase der COPD erfolgen, da Eisen bakterielles Wachstum fördert. Aus

selbigem Grund sollte bei chronischer Besiedelung der Atemwege mit pathogenen Keimen von einer Eisensubstitution Abstand genommen werden.

Wer?

Die Ursachen des nicht-anämischen Eisenmangels bei der COPD und der chronischen Herzinsuffizienz sind vergleichbar. Somit kann das folgende, durch zahlreiche Evidenz gestützte Diagnoseschema verwendet werden:

Ferritin < 100 µg/L oder Ferritin 101–300 µg/L, wenn Transferrinsättigung < 20 %.

Wie?

Obwohl von einer verminderten Wirkung auszugehen ist, sollte *lege artis* ein The-

rapieversuch mit oralen Eisenpräparaten erfolgen. Eine Evaluierung kann bereits nach 4–6 Wochen erfolgen. Bei fehlender Wirkung oder schlechter Verträglichkeit kann auf eine parenterale Formulierung gewechselt werden. Eisen-Carboxymaltose weist im Vergleich zu anderen parenteralen Eisenpräparaten die vielversprechendsten Sicherheitsdaten auf. Eine Evaluierung des Therapieerfolgs sollte anschließend nach 3–6 Monate erfolgen [7].

Literatur:

- Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anaemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783–8.
- Cloonan SM, Mumby S, Adcock IM, Choi AMK, Chung KF, Quinlan GJ. The “iron”-y of iron overload and iron deficiency in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1103–12.
- Gosker HR, et al. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 1999; 71: 1033–47.
- Nickol A, et al. A cross-sectional study of the prevalence and associations of iron deficiency in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open* 2015; 5: e007911.
- Jankowska E, von Haehling S, Anker S, Macdougall I, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J* 2013; 34: 816–26.
- van Veldhulsen D, et al. Anemia and iron deficiency in heart failure mechanisms and therapeutic approaches. *Nar Rev Cardiol* 2011; 8: 485–93.
- von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency in heart failure: An Overview. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 36–46.
- Coats AJS, Pieske B, Linde C, Jankowska EA, Ruschitzka F, Rutten FH, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200.
- Ponikowski P, van Veldhulsen D, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015; 36: 668.
- Anker S, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436–48.
- Barberan-Garcia A, et al. Non-anemic iron deficiency impairs response to pulmonary rehabilitation in COPD. *Respirology* 2015; 20: 1089–95.
- Silverberg et al. Anemia and iron deficiency in COPD patients: prevalence and the effects of correction of the anemia with erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron. *BMC Pulm* 2014; 14: 24.
- Martín-Ontiyuelo C, Rodó-Pin A, Sancho-Muñoz A, Martínez-Llorens J, Admetlló M, Molina L, et al. Is iron deficiency modulating physical activity in COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 211–4.
- Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, de Batlle J, Rabinovich R, Raste Y, et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Thorax* 2014; 69: 731–9.
- Gosker HR et al. Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or COPD. *Chest* 2003; 123: 1416–24.
- Beilschmidt L, Puccio H. Mammalian Fe-S cluster biogenesis and its implication in disease. *Biochimie* 2014; 100: 48–60.
- Lanza I, et al. Endurance exercise as a countermeasure for aging. *Diabetes* 2008; 57: 2933–42.
- Robalo Nunes A, Tata M. The impact of anaemia and iron deficiency in chronic obstructive pulmonary disease: A clinical overview. *Rev Port Pneumol* 2017; 23: 146–55.
- Punnonen K, Irijala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89: 1052–7.
- Allen J, Backstrom K, Cooper J, Detwiler T, Essex D, Fritz R, et al. Measurement of soluble transferrin receptor in serum of healthy adults. *Clin Chem* 1998; 44: 35–9.
- Thomas L, Thomas C. Detection of iron restriction in anaemic and non-anaemic patients: new diagnostic approaches. *Eur J Haematol* 2017; 99: 262–8.
- Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002; 48: 1066–76.
- Okonko DO et al. Effect of iron sucrose on exercise tolerance in anemic non-anemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observed-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 103–12.
- Nanas J, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos S, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2485–9.
- Zhu Y, Haas J. Altered metabolic response of iron-depleted nonanemic women during a 15-km time trial. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1768–75.
- Theurl A, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic diseases and iron deficiency: diagnostic and therapeutic implications. *Blood* 2009; 113: 5286.
- Rognoni C, Venturini S, Merzaglia M, Marmifero M, Tarricone R. Efficacy and safety of ferric carboxymaltose and other formulations in iron-deficient patients: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Drug Invest* 2016; 36: 177–94.
- Piva E, Brugnara C, Spolaore F, Plebani M. Clinical utility of reticulocyte parameters. *Autom Hematol Anal State Art* 2015; 35: 133–63.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)